

Anti=infective treatment of bio=material, e.g. prosthesis

Patent number: DE19718430
Publication date: 1999-01-14
Inventor:
Applicant: STEMBERGER AXEL DR [DE]
Classification:
- international: A61L33/00; A61L29/00; A61L27/00; A61L17/00;
C09D5/14; C09D167/04; C09D171/02; A61K31/57
- european: A61L29/08B; A61L29/14K; A61L31/10; A61L31/14K;
A61L33/00R; C09D167/04
Application number: DE19971018430 19970430
Priority number(s): DE19971018430 19970430

Abstract of DE19718430

A process for treatment of a material (I) for incorporation into the tissue or bloodstream of the human body, i.e. a 'biomaterial', to provide an anti-infective surface, involves applying a self-adhesive coating material (II) which inhibits blood coagulation on (I) due to adhesion of plasma or cellular components. (II) forms a lacquer-type layer on (I) and is permanently degraded in the body.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE IS BLANK

Anschrift 193 018 DE



⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 197 18 430 A 1**

⑳ Aktenzeichen: 197 18 430.8
㉒ Anmeldetag: 30. 4. 97
㉔ Offenlegungstag: 14. 1. 99

㉕ Int. Cl.⁶:
A 61 L 33/00
A 61 L 29/00
A 61 L 27/00
A 61 L 17/00
C 09 D 5/14
C 09 D 167/04
C 09 D 171/02
A 61 K 31/57

DE 197 18 430 A 1

㉗ Anmelder:
Stemberger, Axel, Dr., 85579 Neubiberg, DE

㉘ Vertreter:
Haft, von Puttkamer, Berngruber, Czybulka, 81669
München

㉚ Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

㉞ Entgegenhaltungen:
DE 44 35 652 A1
DE 43 34 272 A1
EP 06 52 017 A1
EP 05 78 998 A1
EP 05 62 612 A1

Von Silber

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉙ Behandlung von Biomaterial

㉟ Zum Erzielen einer antiinfektiven Oberfläche von Biomaterial wird dieses mit einem auf dem Biomaterial selbst haftenden Beschichtungsmaterial beschichtet, das auf der Oberfläche des Biomaterials eine lackartige Schicht bildet und im Körper permanent degradiert wird.

DE 197 18 430 A 1

Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Behandlung von sogenanntem Biomaterial gemäß dem Oberbegriff des Patentanspruches 1.

Als Biomaterial wird ein Material bezeichnet, das in das Gewebe oder den Blutstrom des menschlichen Körpers eingebracht wird, so z. B. Implantatmaterial für den Ersatz von Gelenken, Gefäßprothesen oder Stützkörper für Gefäße, sogenannte Stents, aber auch Infusionskatheter, Herzkatheter, Ballonkatheter, Elektroden, Nahtmaterial für Gefäßanastomosen, etc., die kurzzeitig wie auch längerfristig unmittelbar in Körpergewebe wie Knochen oder Arterien und Venen verbracht werden.

Infektionen von Biomaterial, so z. B. Implantaten sind auch im Zeitalter der modernen Antibiotika für die Medizin ein schwerwiegendes Problem. In Fachkreisen wird hier von der sog. Fremdkörperinfektion gesprochen, die z. B. bei Kunstgelenken oder Kathetern auftritt. Die intravenöse Gabe von Chemotherapeutika, Antibiotika bzw. ausgewählten Antiseptika führt in der Regel nicht zur Infektsanierung. Bei bestehenden Infekten ist daher in solchen Fällen die rasche Entfernung des Biomateriales z. B. des Implantates notwendig.

Daß derartige Infektionen nicht allzu selten sind, geht aus einer Schätzung der Autoren Sugarman und Young hervor, die für die unmittelbare Entfernung infizierter orthopädischer Implantate Kosten von 100 Millionen US-Dollar für das Jahr 1987 angeben haben.

Nach Kontakt von Mikroorganismen mit dem Biomaterial im Körper kann es insbesondere in Verbindung mit Bakterien zur Bildung von Schleimsubstanzen kommen, wobei sich dann verschiedene, in Symbiose lebende Keime einnisten. Diese Schleimsubstanzen schützen im Sinne einer Tarnkappe die Keime vor der körpereigenen Abwehr. Weiter adsorbieren die Schleimsubstanzen therapeutisch verabreichte Chemotherapeutika. Dies bedeutet gleichzeitig eine Erhöhung der sog. minimalen Hemmkonzentration von Wirkstoffen, so daß die zur Therapie notwendigen Wirkkonzentrationen dann für den Organismus toxische Bereiche erreichen würden.

Aus der US-PS 5 103 837 ist es bekannt, eine implantierte poröse Stimulationselektrode für einen Herzschrittmacher mit einer dünnen Beschichtung eines hydrophilen Polymeren zu versehen, in die ein entzündungshemmendes Steroid eingebettet ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Behandlung für Biomaterial anzugeben, mit der eine anti-infektive Oberfläche des Materiales erreicht wird, so daß auf die Gabe von Chemotherapeutika und anderen Arzneistoffen in die Blutbahn des Patienten verzichtet werden kann.

Diese Aufgabe ist gemäß der Erfindung durch die Merkmale des Patentanspruches 1 gelöst.

Demgemäß besteht die überraschend einfache Lösung darin, Biomaterial mit einer dünnen lackartigen Beschichtung zu benetzen, die im Körper, z. B. im Gewebe, wie Knochen bzw. im Blutstrom, permanent degradiert wird. Die Degradation kann hydrolytisch und/oder enzymatisch oder durch sonstige Zerfallsprozesse erfolgen. Es hat sich gezeigt, daß bei einer solchen lackartigen Beschichtung, d. h. einer Beschichtung lediglich der Primärstruktur des Biomateriales, durch den permanenten Abbau des Beschichtungsmateriales eine Infektion am Biomaterial verhindert wird. Die Schichtdicken sind hierbei kleiner als 100 Mikrometer, vorzugsweise kleiner als 50 oder gar 10 Mikrometer.

In der DE-C2-43 34 272 wurde bereits beschrieben, daß eine derartige auf dem Biomaterial selbsthaftende lackartige

Beschichtung geeignet ist, eine Anlagerung von Blutgerinnseln aufgrund von plasmatischer oder zellulärer Blutgerinnung in hohem Maße zu vermeiden. Insofern wird hier in vollem Umfang auf diese Patentschrift verwiesen. Die darin genannten Materialien für die Beschichtung von Biomaterial können auch für die Erzielung von antiinfektiven Oberflächen verwendet werden.

Bevorzugt werden als biodegradierbares Beschichtungsmaterialien Polylaktide, Polyglykole oder Gele verwendet. Beispielshaft seien genannt: biodegradierbare synthetische sowie natürliche bzw. natürlich modifizierte Polymere, wie Polylaktide und entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen, Polyglykolsäure, Polyglykole, Polyhydroxybutyrate und Polyhydroxyvalerate sowie entsprechende Mischpolymerisate, Acrylsäure und Metacrylsäure sowie deren Derivate und Polydioxanon.

Das Beschichtungsmaterial muß fest auf der Oberfläche des Biomaterials, z. B. im Sinne einer nur dünnen Lack-schicht, haften, die die Struktur und Funktion des Biomaterials nicht verändert. Die Beschichtungsmaterialien werden bevorzugt durch ein Tauchverfahren auf das Biomaterial aufgebracht und anschließend getrocknet.

In das Beschichtungsmaterial können noch Arzneistoffe, insbesondere keimtötende Arzneistoffe eingebaut werden, die die antiinfektive Wirkung erhöhen.

Somit ist es möglich, in dem Klinikbetrieb bereits bewährte Biomaterialien mit antiinfektiven Oberflächen zu überziehen, und zwar speziell orientiert an den Bedürfnissen für den jeweiligen Patienten. Durch die kontinuierliche Selbstreinigung der Oberflächen bei ggf. gleichzeitig hoher Dosierung lokal wirkender Arzneistoffe werden Anlagerungen von Bakterien, Keimen oder Schleim verhindert.

Im folgenden werden Beispiele für eine antiinfektive Oberflächenbeschichtung von Biomaterial erwähnt.

Zunächst wird eine Grundlösung für ein Beschichtungsmaterial hergestellt: Hierzu werden 480 mg eines Arzneistoffträgers, wie Poly-D,L-Laktid (käufl. als R203 der Firma Boehringer, Ingelheim) in 3 ml Chloroform unter aseptischen Bedingungen gelöst.

Für Grundlösungen eignen sich alle oben genannten biodegradierbaren Beschichtungsmaterialien in Lösung, Dispersion oder Emulsion, die nach Trocknung selbsthaftende, lackartige Überzüge mit den angegebenen dünnen Schichtdicken ergeben.

In diese Grundlösung für das Beschichtungsmaterial können dann noch sterile Wirkstoffe, wie nachfolgend beschrieben, zugegeben werden, um jeweils ein spezifisches Beschichtungsmaterial zu erhalten.

Für eine Gentamicinbeschichtung werden 4,8 mg fein verteiltes Gentamicinpulver unter aseptischen Bedingungen in der Grundlösung oder einer entsprechenden arzneistoffhaltigen Lösung dispergiert und bis zur Beschichtung bei -10°C gelagert.

Für eine Beschichtung mit Tarivid werden 4,8 mg Wirkstoff unter aseptischen Kautelen gelöst und bis zur Beschichtung bei minus 10 Grad Celsius gelagert.

Zur Beschichtung wird das jeweilige Biomaterial unter aseptischen Bedingungen bei etwa Zimmertemperatur in die jeweilige klebrige viskose Lösung getaucht, wonach das beschichtete Material dann bei etwa 40°C getrocknet wird. Es zeigte sich, daß mit den angegebenen Materialien tatsächlich nur die Primärstruktur des Biomaterials mit lackartigen Schichten mit den angegebenen Dicken benetzt wird, d. h. daß die äußerliche Struktur und Form im Wesentlichen erhalten bleibt.

Mit derartigen Lösungen wurden handelsübliche Gelenkimplantate Gefäßstützen, die sogenannten Stents, Gefäßprothesen, Karbonfasergeflechte, Schrittmacherelektroden,

Defibrillatörelektroden, diagnostische und therapeutische Plastikkatheter für Angiologie und Kardiologie ohne und mit Ballon, Schläuche und Beutel wie in der Transfusionsmedizin gebräuchlich, Schlauchsysteme von Herz-Lungenmaschinen, entsprechende Oxigenatoren, Plastikmandrins von Braünilen sowie Arterienkanülen oder Nahtmaterial für Gefäßanastomosen beschichtet. Die Beschichtung haftet auf allen diesen Materialien einwandfrei und baut sich im Blutstrom oder in dem Gewebe in gewünschter Weise permanent ab. Dieser Abbau wurde in Tests ex vivo und in vivo überprüft. Hierbei stellte sich heraus, daß Beschichtungen, die antithrombogene Eigenschaften aufweisen, gleichzeitig die Adhäsion von Keimen unterbinden. Es zeigte sich, daß diese Wirkungen korrelieren, d. h. daß gute antithrombogene Eigenschaften ebenfalls gute antiinfektive Eigenschaften aufweisen.

Die Qualität der Beschichtung von Biomaterial hinsichtlich bakterieller Besiedlung wurde anhand von kleinen Probekörpern überprüft. Hierzu wurden Zylinder aus Polytetrafluoräthylen ohne Zusatz von Chemotherapeutika beschichtet; anschließend wurde mit einem einfachen mikrobiologischen Test die Adhäsion von Bakterien verfolgt beschichtete Zylinder und entsprechende Kontrollen werden in Staph. epi. Einsaatlösung (50.000 KBE/ml) für vier Stunden bei 37 Grad Celsius inkubiert. Das Anhaften der Keime kann durch Abrollen auf Agarplatten und Auszählung der Kolonien oder mittels radioaktiv markierter Keime anhand der anhaftenden Radioaktivität nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigten, daß eine Beschichtung mit Probekörpern unter Verwendung von dem Beschichtungsmaterial R 203 der Firma Boehringer, Ingelheim die Haftung von Keimen auch ohne Zusatz von Chemotherapeutika drastisch reduziert; es verblieb lediglich eine sehr geringe Haftung, von 30%. Eine weitere Verbesserung wird durch die Einarbeitung von Chemotherapeutika erreicht.

Somit kann durch die angegebene Behandlung der Oberflächen von Biomaterial dieses mit antieffektiven Eigenschaften ausgerüstet werden.

Patentansprüche

1. Behandlung für in das Gewebe oder in den Blutstrom des menschlichen Körpers einbringbares Material, sogenanntes Biomaterial, zum Erzielen einer antiinfektiven Oberfläche des Materiales, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Material mit einem auf dem Biomaterial selbsthaftenden Beschichtungsmaterial beschichtet wird, das die Blutgerinnung an dem Biomaterial durch Anhaften von plasmatischen oder zellulären Bestandteilen verhindert, auf der Oberfläche des Biomateriales eine lackartige Schicht bildet und im Körper permanent degradiert wird.
2. Behandlung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Beschichtungsmaterial verwendet wird, daß gute antithrombogene Eigenschaften aufweist und gleichzeitig die Adhäsion von Keimen unterbindet.
3. Behandlung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial auf dem Biomaterial eine lackartige Haftschrift mit Schichtdicken kleiner als 100 Mikrometern ($< 100 \mu\text{m}$) vorzugsweise kleiner als $50 \mu\text{m}$, bildet.
4. Behandlung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichtdicke der Haftschrift kleiner als $10 \mu\text{m}$ ist.
5. Behandlung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial hydrolytisch und/oder enzymatisch und/

oder durch sonstige Zerfallsprozesse permanent degradiert wird.

6. Behandlung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Beschichtungsmaterial biodegradierbare synthetische sowie natürliche bzw. natürlich modifizierte Polymere, wie Polylaktide, Polyglykolsäure, Mischpolymerisate, Polyglykole und Polyhydroxybutyrate und Polyhydroxyvalerate sowie entsprechende Mischpolymerisate oder Mischungen, und Polydioxanon, Acrylsäure und Methacrylsäure sowie deren Derivate sowie synthetische Polymere verwendet werden.

7. Behandlung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Beschichtungsmaterial zunächst als Lösung, Dispersion oder Emulsion in einem schnell flüchtigen Lösungsmittel mit hoher Oberflächenspannung vorliegt und nach Aufbringen auf das Biomaterial und anschließender Trocknung eine trockene dünne Haftschrift bildet.

8. Beschichtung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial keimabtötende Arzneistoffe, wie Chemotherapeutika, Antibiotika und Antiseptika, eingearbeitet sind.

9. Behandlung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß in das Beschichtungsmaterial entzündungshemmende Arzneistoffe, wie Cortikoide, eingearbeitet sind.

- Leerseite -